

令和 4 年 6 月 23 日現在

機関番号：12608

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18H03984

研究課題名（和文）翻訳ダイナミクス制御によるタンパク質機能発現機構

研究課題名（英文）Mechanism of Protein Function Expression by Regulation of Translation Dynamics

研究代表者

田口 英樹 (Taguchi, Hideki)

東京工業大学・科学技術創成研究院・教授

研究者番号：40272710

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 34,100,000円

研究成果の概要（和文）：近年、我々の研究成果を含めて非典型的な翻訳が続々と明らかになってきており、翻訳周辺には未開の分野が広がっていることがわかってきた。例えば、我々は、負電荷アミノ酸に富んだアミノ酸配列を翻訳する際にリボソームが不安定化され（Intrinsic ribosome destabilization: IRD）、結果として翻訳が途中終了する現象を世界に先んじて見出した。そこで本研究では、IRDや翻訳に共役したタンパク質フォールディングなどを中心とした翻訳ダイナミクス制御について、生化学、分子生物学、プロテオーム解析などを含めた包括的な解析を行い、重要な成果を多数得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

タンパク質はリボソームで翻訳され、合成されたポリペプチド鎖がフォールディングして機能を発現するというのが基本である。しかし近年、翻訳の周辺には未開拓の生物学が広がっており、細胞内のタンパク質の世界に関して新たな視点が加わり始めている。特に、非典型的な翻訳や翻訳に共役したタンパク質フォールディングは十分理解されておらず、研究の方法論も確立していないことが多い。本研究では、私たちが見つけた現象や手法を追究するだけでなく、これまで待望されていた方法論の開発にも注力した。得られた成果は基礎研究として重要だけでなく、有用タンパク質の生産、創薬や疾患の治療戦略などにもつながる。

研究成果の概要（英文）：In recent years, a number of noncanonical translation dynamics have been unveiled, indicating that there is an unexplored field around translation. For example, we discovered that ribosomes are destabilized (Intrinsic ribosome destabilization: IRD) during translation of amino acid sequences rich in negatively charged amino acids, resulting in premature translation termination. In this study, we performed a comprehensive analysis of the regulation of translation dynamics, focusing on IRD and translation-coupled protein folding, including biochemistry, molecular biology, and proteome analysis, and obtained many important results.

研究分野：生化学、蛋白質科学、分子生物学

キーワード：翻訳 リボソーム 新生鎖 熱ショックタンパク質 プロテオーム

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

生命活動はタンパク質の立体構造に依拠した機能に依存している。そして、立体構造はアミノ酸配列によって一義に規定されるというのがタンパク質科学の基本である (Anfinsen のドグマ)。半世紀以上前に確立した Anfinsen のドグマは、アミロイドやプリオン、天然変性タンパク質などの概念の登場によって挑戦を受けてきたのは周知であるが、この 10 年ほどの間に新たな問題が浮上してきた。セントラルドグマの終端、すなわち RNA からタンパク質が作られる翻訳プロセスに未開のバイオロジーが潜んでいることがわかってきたのである。翻訳動態の制御がタンパク質のフォールディングや機能に影響を及ぼすという従来のタンパク質科学に欠けていた視点を本課題では重点的に追求する。本研究で主に扱うトピックスは次の二つである。

① 翻訳ダイナミクス：

翻訳開始後の伸長過程はいつも一定の速度で進行するわけではなく、一時的に遅くなったり、場合によっては停止することが知られている。以前から知られているレアコドンや mRNA の二次構造による遅延に加えて、翻訳途上のポリペプチド鎖 (新生鎖) 自身が自らの伸長に影響を及ぼすことがこの 10 年ほどで徐々にわかってきている。例えば、私たちによる翻訳の一時停止の大規模解析によると、大腸菌ゲノム内の 1,038 遺伝子の実に半分以上で新生鎖依存の翻訳一時停止が起こっているらしい (Chadani et al, PNAS 2016)。

また、私たちは一時停止現象の解析を進める中で、負電荷アミノ酸に富んだアミノ酸配列が翻訳途上でリボソームを不安定化、ひいては、翻訳を途中で終わらせる場合があること (新生鎖によるリボソーム不安定化/解離現象 Intrinsic ribosome destabilization: IRD) を大腸菌で発見した (Chadani et al, Mol Cell 2017)。

このように、新生鎖に依存して翻訳は一時停止したり、中断したりと多様な翻訳ダイナミクスが大腸菌にて明らかになってきた。これらは新生鎖のアミノ酸配列に依存するので、アミノ酸配列には立体構造に関する情報以外に、自らの翻訳を制御する情報も含まれていると言える。しかし、その詳細な分子機構、生理機能、さらには真核細胞でどうなっているかについては不明である。

② 翻訳に共役したタンパク質フォールディング：

タンパク質フォールディング研究は、長年の努力から多くの知見が得られてきたとは言え、基本的にはフォールディングしやすい「理想」的な挙動を示すごく一部のタンパク質の研究に終始してきた。しかし、完成したタンパク質を変性させてからフォールディングさせるという古典的なフォールディング実験では、リボソームにて N 末端から合成されてくる新生鎖のフォールディングを必ずしも反映しない。そのような背景の下、私たちは再構築型無細胞翻訳系 (PURE システム) を用いて、大腸菌ゲノム内の全 ORF を翻訳し、3,000 種類以上のタンパク質のフォールディングを定量的に解析した (Niwa et al. PNAS 2009, Niwa et al. PNAS 2012)。この研究は、(フォールディングが困難なタンパク質を含めて) 翻訳に共役したフォールディングをプロテオームレベルで解析したという点で非常にユニークな研究である。また、上記①での翻訳一時停止の大規模データを元にしたインフォマティクス解析から、翻訳一時停止の頻度と凝集性、つまりタンパク質フォールディングに相関があることも示唆された (Chadani et al, PNAS 2016)。

2. 研究の目的

このように、翻訳の周辺でタンパク質の世界を拓ける未開のバイオロジーが潜んでいることがわかってきた。私たちは独自の視点、独自のアプローチでこれらの問題を開拓し、さらに発展させる準備ができていますので、本研究では翻訳のダイナミクス制御とそれに伴うフォールディングの普遍性、生理機能、さらには分子機構を解析し、包括的に理解することを目的として研究を推進した。

3. 研究の方法

具体的な研究としては、私たちが世界に先んじて行っている翻訳の速度調節や非典型的な翻訳動態、翻訳に共役したフォールディング研究を新しいアプローチも交えながら発展させた。

① 翻訳ダイナミクス

背景で述べたように、新生鎖は自らがコードするアミノ酸配列によって、翻訳伸長の一時停止を起こして翻訳の速度を調節したり、自らを翻訳しているリボソームを不安定化させて解離までさせ、結果的に翻訳の中断を引き起こしたりする場合があることがわかってきた。以下のような研究を実施した

- a. 翻訳途上の新生鎖の網羅解析法の確立: 細胞内での翻訳途上のペプチジル tRNA (新生鎖) を網羅的に調べる手法は、翻訳ダイナミクスを研究する上で不可欠だが、これまでに存在しない。そこで、生化学的にペプチジル tRNA を濃縮した上で、質量分析によるプロテオーム解析を応用して、ペプチジル tRNA の網羅的同定法を確立する。

- b. 新生鎖依存リボソーム不安定化/解離現象 (IRD) の詳細な解析：大腸菌で見出した IRD が普遍的に起こっているのか、また、分子機構を大腸菌の IRD で明らかにする。
- c. 真核細胞翻訳系での翻訳一時停止・IRD 解析：大腸菌で行ってきた翻訳の一時停止や IRD 解析を出芽酵母など真核生物へ拡張する。手法としては真核細胞の PURE システムを用いる。

② 翻訳に共役したフォールディング

古典的なフォールディング研究では完成したタンパク質をいったん変性したのちにフォールディングさせるため、翻訳時における N 末端からの合成と共役したフォールディングの方向性と時間性、翻訳速度の調節を介したフォールディングの微調整を再現できない。こうした問題は、私たちが確立した PURE システムを利用したフォールディング研究で一部解決できる。また、新規の細胞内イメージング法により、翻訳に共役したフォールディングの生細胞での可視化も行う

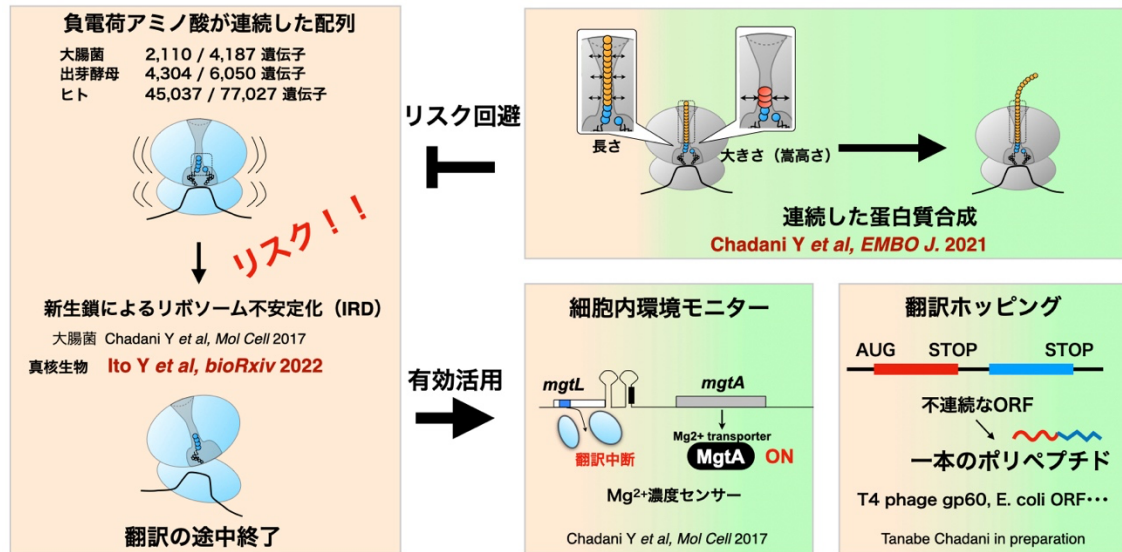
- a. 翻訳速度に依存したフォールディング：翻訳時フォールディングが翻訳伸長速度に影響を受けることが私たちの研究を含めてこれまでに示唆されてきており、一部証明されているが、プロテオームレベルでどうインパクトを与えているのか不明である。そこで、翻訳伸長速度に影響を及ぼすことがわかっている翻訳因子の変異株などを用いてプロテオームレベルでどのようなタンパク質のフォールディングが翻訳速度変化で影響を受けるのかを調べる。
- b. 生細胞内での翻訳共役フォールディングのイメージング：2016 年、生きた動物細胞内での翻訳過程を実時間でイメージングする手法が 4 グループから報告された。どのグループも特定の mRNA と新生鎖 (の N 末端) に別々の蛍光を導入して高感度の蛍光顕微鏡でイメージングする方法を採っている。私たちはその 4 グループの一つ (Stasevich 博士、コロラド州立大学) と生細胞内での翻訳に共役したフォールディングの可視化について共同研究を既に開始している。具体的には、天然構造を認識し、変性状態には結合しない抗体断片を準備し、細胞内でフォールディングしたときだけ結合してイメージングできる系を構築する。このフォールディング依存イメージングと確立している新生鎖イメージング (翻訳直後の N 末端を可視化) を併用、さらに翻訳アレスト配列を C 末端に配置することで、翻訳されたポリペプチドがフォールディングするのにかかる時間を個別に解析する。

4. 研究成果

① 翻訳ダイナミクス

- a. 翻訳途上の新生鎖の網羅解析法の確立：有機溶媒抽出とシリカカラム分離により大腸菌内のペプチジル tRNA (新生鎖) を濃縮し、その後、tRNA 部分を切り出したペプチド部分の質量分析による同定法 (PETEOS 法：PEptidyl-tRNA Enrichment using Organic extraction and Silica adsorption) を開発した。大腸菌を用いた実証実験で、同定したペプチジル tRNA に由来する約 500 個のペプチドは、元の遺伝子読み枠 (ORF) の N 末端領域に著しく偏っていることから、PETEOS 法は翻訳途中のペプチジル tRNA 集団を捕捉している。この新しい方法は、新生鎖のプロファイリングを行う従来の方法を補完するものである (Yamakawa A et al, under revision, bioRxiv 2022)。
- b. 新生鎖依存リボソーム不安定化/解離現象 (IRD) の詳細な解析：IRD を起こしやすい負電荷に富んだアミノ酸配列はオ ORF の N 末端、すなわち翻訳初期には IRD を起こすが、ORF の内部にあると IRD による翻訳途中終了を起こしにくいことを見出した。詳細な解析の結果、リボソームの新生鎖トンネルが新生鎖で詰まっていたり、トンネル入口付近にかさだかいアミノ酸残基が多く含まれたりすると、IRD 配列があっても翻訳終了が起こらないことがわかった。これらの知見より、新生鎖は翻訳初期の不安定性を回避して翻訳の連続性を保証する役割をもつことがわかったと言える (Chadani et al EMBO J 2021)。不連続な遺伝子読み枠から一本のポリペプチドが合成される翻訳ホッピング (バイパス) における IRD の関与 (大腸菌) を発見した (Tanabe et al in preparation)。
- c. 真核細胞翻訳系での翻訳一時停止・IRD 解析：大腸菌での IRD 解析を出芽酵母やヒト培養細胞に適用することで、IRD が真核生物でも起こりうることを見出した。しかし、真核生物では大腸菌よりも IRD を起こしにくくなっていることもわかった (Ito Y, Chadani Y et al, under revision, bioRxiv 2022)。
- d. 熱ショックタンパク質の発現制御における翻訳ダイナミクス：熱ストレス時にタンパク質が不可逆に凝集するのを防ぐ低分子量熱ショックタンパク質 (small Hsp) が自らをコードする mRNA に結合して翻訳抑制をするという新規の翻訳レベルでの遺伝子発現制御を発見した (Miwa et al, Mol Microbiol 2021)。

非典型的な翻訳ダイナミクス：新生鎖依存の翻訳途中終了



② 翻訳に共役したフォールディング

- a. 翻訳速度に依存したフォールディング：翻訳伸長速度に影響を及ぼすことが知られている大腸菌の変異株と野生株とでどのようなタンパク質がフォールディングに失敗して凝集となるのかを質量分析を用いた定量プロテオミクスで解析した。プロリン連続配列で翻訳停止が起こりやすくなった EF-P 欠損株では、翻訳の一時停止がタンパク質の発現量を減らす方向だけではなく、増やす方向にも作用することがあることがわかった。また、フォールディングの変化を評価するためにプロテオームレベルでのタンパク質の可溶性、大腸菌での主要プロテアーゼ (Lon プロテアーゼ) やシャペロン (DnaK/DnaJ) の関与について調べた。可溶性の変化を網羅的に調べたところ、プロリン連続配列を持つタンパク質で可溶性が変化している場合があることがわかった。この変化も、増加と減少の両方向への影響が見られた。また、Lon プロテアーゼ欠損株との比較により、プロリン連続配列で翻訳停止が起こるようになったことによって新たに Lon プロテアーゼに分解されるようになったタンパク質が存在することを示唆する結果を得た。さらに DnaK/DnaJ 欠損株との比較により、翻訳停止が生じることによって DnaK/DnaJ の補助を必要とするようになったタンパク質の候補が見つかった。この研究の過程で、GroEL によってフォールディングが補助される基質は細胞内でのフォールディングがうまくいかない場合に Lon プロテアーゼによって分解されて、凝集を免れていることがわかった (Niwa T et al, *Molecules* 2022)。
- b. 生細胞内での翻訳共役フォールディングのイメージング：小胞体で翻訳されながらフォールディングすることが知られている嚢胞性線維症原因タンパク質 (CFTR) の天然構造のみを認識し、変性状態には結合しないことが報告されている抗体断片 (Fab) の遺伝子を手入れし、精製を行って、評価を行った。まず、HEK293 細胞の抽出液の変性状態、未変性状態での電気泳動とウエスタンブロッティングによって Fab が天然構造のみを認識することを再確認した。さらに、その Fab を使って免疫染色に固定した細胞で免疫染色を行い、フォールディングした CFTR が小胞体膜上に局在していることがわかった。また、疾患に関わる非典型的な翻訳 (塩基リポートに関連した非 ATG 翻訳：RAN 翻訳) のイメージングの準備を行った。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Yamakawa Ayako, Niwa Tatsuya, Chadani Yuhei, Taguchi Hideki	4. 巻 .
2. 論文標題 A method to enrich polypeptidyl-tRNAs to capture snapshots of translation in the cell	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 .
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/2022.04.22.489242	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Ito Yosuke, Chadani Yuhei, Niwa Tatsuya, Yamakawa Ayako, Machida Kodai, Imataka Hiroaki, Taguchi Hideki	4. 巻 .
2. 論文標題 Nascent peptide-induced translation discontinuation in eukaryotes impacts biased amino acid usage in proteomes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 .
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/2022.01.27.477990	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Niwa Tatsuya, Chadani Yuhei, Taguchi Hideki	4. 巻 27
2. 論文標題 Shotgun Proteomics Revealed Preferential Degradation of Misfolded In Vivo Obligate GroE Substrates by Lon Protease in Escherichia coli	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 3772 ~ 3772
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules27123772	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Fujita Tomoya, Yokoyama Takeshi, Shirouzu Mikako, Taguchi Hideki, Ito Takuhiro, Iwasaki Shintaro	4. 巻 28
2. 論文標題 The landscape of translational stall sites in bacteria revealed by monosome and disome profiling	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 RNA	6. 最初と最後の頁 290 ~ 302
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.12611/rna.078188.120	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Chadani Yuhei, Sugata Nobuyuki, Niwa Tatsuya, Ito Yosuke, Iwasaki Shintaro, Taguchi Hideki	4. 巻 40
2. 論文標題 Nascent polypeptide within the exit tunnel stabilizes the ribosome to counteract risky translation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The EMBO Journal	6. 最初と最後の頁 e108299
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embj.2021108299	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakagawa Yoshiko, Shen Howard C.-H., Komi Yusuke, Sugiyama Shinju, Kurinomaru Takaaki, Tomabechi Yuri, Krayukhina Elena, Okamoto Kenji, Yokoyama Takeshi, Shirouzu Mikako, Uchiyama Susumu, Inaba Megumi, Niwa Tatsuya, Sako Yasushi, Taguchi Hideki, Tanaka Motomasa	4. 巻 18
2. 論文標題 Amyloid conformation-dependent disaggregation in a reconstituted yeast prion system	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 321 ~ 331
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41589-021-00951-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nanaura Hitoki et al	4. 巻 12
2. 論文標題 C9orf72-derived arginine-rich poly-dipeptides impede phase modifiers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 5301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-25560-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miwa Tsukumi, Taguchi Hideki	4. 巻 67
2. 論文標題 Novel self-regulation strategy of a small heat shock protein for prodigious and rapid expression on demand	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Current Genetics	6. 最初と最後の頁 723 ~ 727
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00294-021-01185-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miwa Tsukumi, Chadani Yuhei, Taguchi Hideki	4. 巻 115
2. 論文標題 Escherichia coli small heat shock protein IbpA is an aggregation sensor that self regulates its own expression at posttranscriptional levels	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Microbiology	6. 最初と最後の頁 142 ~ 156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/mmi.14606	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Niwa Tatsuya, Uemura Eri, Matsuno Yuki, Taguchi Hideki	4. 巻 28
2. 論文標題 Translation coupled protein folding assay using a protease to monitor the folding status	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Protein Science	6. 最初と最後の頁 1252-1261
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pro.3624	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fukuda Takafumi, Kawai-Noma Shigeko, Pack Chan-Gi, Taguchi Hideki	4. 巻 520
2. 論文標題 Large-scale analysis of diffusional dynamics of proteins in living yeast cells using fluorescence correlation spectroscopy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 237 ~ 242
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.09.066	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsushima Michihiko, Sato Shinichi, Niwa Tatsuya, Taguchi Hideki, Nakamura Hiroyuki	4. 巻 55
2. 論文標題 Catalyst-proximity protein chemical labelling on affinity beads targeting endogenous lectins	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 13275 ~ 13278
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c9cc05231c	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Muta Mikiyoshi, Iizuka Ryo, Niwa Tatsuya, Guo Yuanfang, Taguchi Hideki, Funatsu Takashi	4. 巻 477
2. 論文標題 Nascent SecM chain interacts with outer ribosomal surface to stabilize translation arrest	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical Journal	6. 最初と最後の頁 557 ~ 566
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1042/BCJ20190723	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Konno Hiroki, Watanabe-Nakayama Takahiro, Uchihashi Takayuki, Okuda Momoko, Zhu Liwen, Kodera Noriyuki, Kikuchi Yousuke, Ando Toshio, Taguchi Hideki	4. 巻 117
2. 論文標題 Dynamics of oligomer and amyloid fibril formation by yeast prion Sup35 observed by high-speed atomic force microscopy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 7831 ~ 7836
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1916452117	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Uemura Eri, Niwa Tatsuya, Minami Shintaro, Takemoto Kazuhiro, Fukuchi Satoshi, Machida Kodai, Imataka Hiroaki, Ueda Takuya, Ota Motonori, Taguchi Hideki	4. 巻 8
2. 論文標題 Large-scale aggregation analysis of eukaryotic proteins reveals an involvement of intrinsically disordered regions in protein folding	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 678
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-18977-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Hideki Taguchi
2. 発表標題 Intrinsic ribosome destabilization underlies translation and provides an organism with a strategy of environmental sensing
3. 学会等名 Cold Spring Harbor Laboratory meeting on Protein Homeostasis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hideki Taguchi
2. 発表標題 Nascent chain-induced translation abortion at the N-terminal regions and its impact on biased amino acid usage in proteomes.
3. 学会等名 Cold Spring Harbor Laboratory meeting on Protein Homeostasis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
米国	コロラド州立大学		